



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Intralymphatische Immuntherapie: Eine sichere und effektive Methode zur Desensibilisierung der caninen atopischen Dermatitis

Fischer, N ; Rostaher, A ; Favrot, C

Abstract: Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is the only etiologic treatment of atopic dermatitis in dogs. In humans it has been shown that intralymphatic immunotherapy (ILIT) enhanced efficacy and patient compliance and reduced treatment time from 3 years to 8 weeks. As only safety data have been published yet, the aim of this study was to evaluate the clinical efficacy of ILIT in dogs. 20 atopic dogs underwent ILIT with alum-precipitated allergens administered every 4 weeks for 3 to 7 times in the popliteal lymph node. Pruritus (Hill score), CADESI (canine atopic dermatitis severity index), concurrent medications and adverse reactions were recorded initially and every 4 weeks for a total period of 24 weeks. The observed clinical response was good in 12/20 (60%) patients and improvement could be seen in some dogs already after 4 weeks. The median number of injections was 5.6. All dogs tolerated the procedure well and no adverse effects were recognized during or after ILIT. Therefore ILIT should be regarded as a safe alternative to subcutaneous ASIT, enabling a faster clinical improvement with the same response rate.

DOI: <https://doi.org/10.17236/sat00085>

Other titles: Intralymphatic immunotherapy: An effective and safe alternative route for canine atopic dermatitis

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-126298>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Fischer, N; Rostaher, A; Favrot, C (2016). Intralymphatische Immuntherapie: Eine sichere und effektive Methode zur Desensibilisierung der caninen atopischen Dermatitis. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 158(9):646-652.

DOI: <https://doi.org/10.17236/sat00085>

Intralymphatische Immuntherapie: Eine sichere und effektive Methode zur Desensibilisierung der caninen atopischen Dermatitis

N. Fischer¹, A. Rostaher¹, C. Favrot¹

¹Klinik für Kleintiermedizin, Abteilung für Dermatologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich

DOI 10.17236/sat00085

Eingereicht: 12.02.2016
Angenommen: 25.06.2016

Zusammenfassung

Die allergenspezifische Immuntherapie (ASIT) ist die einzige ätiologische Therapie der atopischen Dermatitis beim Hund. Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass die intralymphatische Immuntherapie (ILIT) die Therapietreue erhöht und die Behandlungszeit von 3 Jahren auf 8 Wochen reduzieren konnte. Da bislang beim Hund nur Daten zur Verträglichkeit der ILIT publiziert wurden, war das Ziel dieser Studie die klinische Effizienz der ILIT in Hunden zu untersuchen. 20 atopische Hunde wurden mit Aluminium-präzipitierten Allergenen mittels ILIT alle 4 Wochen in den Popliteallymphknoten desensibilisiert. Pruritus (Hill score), CADESI (canine atopic dermatitis severity index), verabreichte Medikamente und beobachtete Nebenwirkungen wurden initial und alle 4 Wochen während einer Gesamtzeit von 24 Wochen aufgezeichnet. 12/20 (60%) der Patienten haben gut auf die Therapie angesprochen. Die klinische Verbesserung konnte teilweise bereits nach 4 Wochen beobachtet werden. Insgesamt wurden durchschnittlich 5.6 Injektionen benötigt. Alle Hunde tolerierten die ILIT gut und es wurden keine Nebenwirkungen während oder nach der ILIT beobachtet. Die ILIT scheint somit eine sichere Alternative zur subkutanen ASIT zu sein und ermöglicht es mit gleicher Ansprechrate einen schnelleren Wirkungseintritt zu erreichen.

Schlüsselwörter: Allergenspezifische Immuntherapie, intralymphatische Immuntherapie, canine atopische Dermatitis, Allergie

Intralymphatic immunotherapy: An effective and safe alternative route for canine atopic dermatitis

Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is the only etiologic treatment of atopic dermatitis in dogs. In humans it has been shown that intralymphatic immunotherapy (ILIT) enhanced efficacy and patient compliance and reduced treatment time from 3 years to 8 weeks. As only safety data have been published yet, the aim of this study was to evaluate the clinical efficacy of ILIT in dogs. 20 atopic dogs underwent ILIT with alum-precipitated allergens administered every 4 weeks for 3 to 7 times in the popliteal lymph node. Pruritus (Hill score), CADESI (canine atopic dermatitis severity index), concurrent medications and adverse reactions were recorded initially and every 4 weeks for a total period of 24 weeks. The observed clinical response was good in 12/20 (60%) patients and improvement could be seen in some dogs already after 4 weeks. The median number of injections was 5.6. All dogs tolerated the procedure well and no adverse effects were recognized during or after ILIT. Therefore ILIT should be regarded as a safe alternative to subcutaneous ASIT, enabling a faster clinical improvement with the same response rate.

Keywords: allergenspecific Immunotherapy, intralymphatic immunotherapy, canine atopic dermatitis, allergy

Einleitung

Die canine atopische Dermatitis (CAD) ist eine genetisch prädisponierte, juckende und entzündliche Hauterkrankung, die mit der Bildung von IgE-Antikörpern gegen Umweltallergene einhergeht (Halliwell, 2006). Es ist mittlerweile bewiesen, dass die Entwicklung einer CAD auf die frühe Sensibilisierung auf Umweltallergene, vor allem Hausstaubmilben, bei genetisch prädisponierten Hunden zurückzuführen ist (Marsella et al., 2012; Nuttall et al., 2013). Die Allergen-spezifische Immuntherapie (ASIT) ist die einzige Kausaltherapie der atopischen Dermatitis beim Hund (Griffin und DeBoer, 2001; Loewenstein und Mueller, 2009). Die klinische Effizienz der ASIT für die Therapie der CAD liegt laut Studien zwischen 50-70%, je nach verwendetem Protokoll und Ansprechkriterien (Willemse et al., 1984a; Schnabl et al., 2006; Loewenstein und Mueller, 2009). Allergene werden normalerweise subkutan injiziert (SCIT), aber neue Verabreichungswege (Johansen

et al., 2012) wie die sublinguale (SLIT) (DeBoer et al., 2016) oder intralymphatische Immuntherapie (ILIT) (Hatzamm K., 2011) werden von der Humanmedizin übernommen und sind auf dem Vormarsch. Auch beim Menschen ist die ILIT noch wenig praktiziert, anhand von Studien konnte aber gezeigt werden, dass durch die intralymphatische Immuntherapie die Sicherheit, Effizienz und Therapietreue erhöht und die Behandlungszeit von 3 Jahren auf 8 Wochen reduziert werden konnte (Senti et al., 2009).

Das Prinzip auf welchem die ILIT beruht, ist das sogenannte „geographic concept of immunogenicity“ (Zinkernagel et al., 1997; Zinkernagel, 2000). Demnach muss jedes Antigen in Kontakt mit den passenden B- und T-Zellen kommen um eine Immunreaktion auszulösen. Die größte Anzahl an B- und T-Zellen befindet sich in den lymphoiden Organen, beispielsweise den Lymphknoten. Normalerweise findet ein Transport der Antigene mittels dendritischer Zellen zu den Lymph-

Intralymphatische Immuntherapie: Eine sichere und effektive Methode zur Desensibilisierung der caninen atopischen Dermatitis

N. Fischer, A. Rostaher, C. Favrot

Tabelle 1: Signalement bei 20 CAD-Patienten, Inhalt der verabreichten ILIT und Saisonalität. Grün markiert: Tiere die gut auf ILIT angesprochen haben, rot markiert: Mangelndes Ansprechen.

Hund	Rasse	Alter (Jahre)	Geschlecht	In der ILIT enthaltene Allergene	Saisonalität
1	Shar-Pei	4	w	Hausstaubmilben, Weizen, Gräser	nein
2	Sheltie	12	wk	Hausstaubmilben, Futtermittelmilben, Gräser, Weizen	nein
3	Französische Bulldogge	2	m	Hausstaubmilben, Gräser, Weizen	nein
4	Französische Bulldogge	3	mk	Hausstaubmilben; Gräser, Weizen,	nein
5	Golden Retriever	2	w	Hausstaubmilben; Futtermittelmilben, Gräser, Weizen	nein
6	Mops	8	wk	Hausstaubmilben; Gräser,	nein
7	Golden Retriever	7	m	Hausstaubmilben; Futtermittelmilben	nein
8	Französische Bulldogge	10	w	Hausstaubmilben; Futtermittelmilben	nein
9	Airedale Terrier	2	mk	Hausstaubmilben, Futtermittelmilben, Gräser	nein
10	Mix	3	wk	Hausstaubmilben; Futtermittelmilben, Gräser, Weizen	nein
11	Französische Bulldogge	4	wk	Hausstaubmilben, Futtermittelmilben	nein
12	Engl. Bulldogge	5	m	Hausstaubmilben, Gräser	nein
13	Jack Russell Terrier	10	mk	Hausstaubmilben, Gräser, Weizen, Pollen	ja
14	Lhasa Apso	12	mk	Hausstaubmilben, Futtermittelmilben	ja
15	Golden Retriever	12	m	Hausstaubmilben, Futtermittelmilben, Gräser, Weizen	ja
16	West Highland Terrier	10	w	Hausstaubmilben, Futtermittelmilben	nein
17	West Highland Terrier	10	m	Hausstaubmilben, Futtermittelmilben	nein
18	Labrador	9	mk	Hausstaubmilben, Gräser	nein
19	West Highland Terrier	12	m	Hausstaubmilben, Futtermittelmilben	nein
20	Beagle	6	m	Hausstaubmilben, Futtermittelmilben	nein

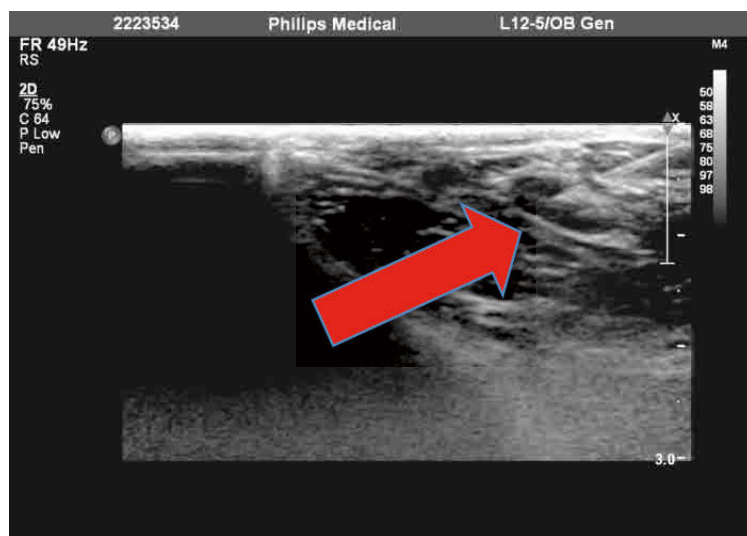


Abbildung 1: Darstellung des Ln. poplitei während der ILIT Injektion.

knoten statt. Da so aber nur ein geringer Anteil der Antigene zum Lymphknoten transportiert wird, sollte die direkte Injektion der Antigene (Allergene) in den Lymphknoten die AG-Präsentation „boosten“ und somit die Immunreaktion verstärken. Juillard et al. (1983) hatten die ILIT beim Hund untersucht und konnten zeigen, dass 8/14 (57%) Hunde während einer Zeit von 2 Monaten bis 2 Jahren symptomfrei waren und in einer weiteren Studie (Hatzmann und Mueller, 2011) konnte auch die Sicherheit von ILIT beim Hund bewiesen werden. Aufgrund der geringen Anzahl an Publikationen, war das Ziel dieser Studie, die klinische Effizienz der ILIT bei Hunden näher abzuklären.

Tiere, Material und Methoden

Tiere

Es wurden insgesamt 20 Hunde (8 weibliche, 12 männliche) mit atopischer Dermatitis in der Studie berücksichtigt, wobei folgende Rassen vertreten waren: 4 französische Bulldoggen, 3 Golden Retriever, 2 Mops, 2 West Highland White Terrier, 1 Sheltie, 1 Shar pei, 1 Englische Bulldogge, 1 Airedale Terrier, 1 Jack Russel Terrier, 1 Mischling, 1 Labrador und 2 Beagle. Bei 10/20 (50%) Hunden begannen die Symptome mit oder vor dem ersten Lebensjahr, bei 7/20 (35%) mit 2–3 Jahren, bei 3/20 (15%) nach 3 Jahren. Bei 3/20 (15%) Hunden konnte eine Saisonalität der Symptome beobachtet werden, die anderen Hunde zeigten die Symptome ganzjährig. Signalement, sowie die in der ILIT enthaltene Allergene und die Saisonalität der 20 Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Diagnose der caninen atopischen Dermatitis

Die Diagnose „atopische Dermatitis“ wurde anhand der Vorgeschichte, der klinischen Symptomatik und dem Ausschluss anderer möglicher Ursachen (Flohbiß- und Futtermittelallergie eingeschlossen) gestellt (Hensel et al., 2015). Außerdem mussten 5 von 8 „Favrot Kriterien“ erfüllt sein (Favrot et al., 2010). Zwei Hunde mit einem initialen Pruritus Wert von 0 wurden trotzdem in der Studie berücksichtigt, da Klinik, Vorgeschichte und Ausschluss aller Differentialdiagnosen eine CAD bestätigten.

Immuntherapie-Extrakte

Die allergieauslösenden Allergene wurden entweder mittels IgE-spezifischer Serologie (ELISA, HESKA Corporation, Fribourg, Schweiz), Intrakutantest (Allergenextrakte, HESKA Corporation, Fribourg, Schweiz) oder einer Kombination beider Tests ermittelt. Dabei wurden folgende 13 Allergene getestet: Dermatophagoides farinae, Acarus siro, Esche, Birke, Ampfer, Spitzweggerich, Weißer Gänsefuß, Malassezia, Beifuß, Knäuelgras, Traubenkraut, Roggen, Wiesenlieschgras. Dieser Allergie-Panel wurde aufgrund von vorgängigen Studienergebnissen, den Erfahrungen der heimischen Laboratorien sowie der Auswertung unserer letzten Intrakutantest-Ergebnisse von 48 Allergenen auf die wichtigsten 13 regionalen Allergene reduziert.

Die Desensibilisierungslösung wurde im Durchschnitt mit 3.7 (2–7) Allergenen versehen (Inhalt: siehe Tab. 1), die anhand der Serologie- oder Intrakutantest-Ergebnisse zusammen mit der Vorgeschichte des Patienten ausgewählt wurden.

ILIT Protokoll

Das in unserer Studie verwendete Protokoll wurde aus der Humanmedizin übernommen und angepasst (Senti et al., 2011; Senti et al., 2012). Anders als bei der herkömmlichen subkutanen Desensibilisierung werden bei der ILIT die Konzentration und das Volumen der Lösung nicht graduell gesteigert sondern direkt mit einem Volumen von 0.2 ml begonnen. Dafür haben wir die wässrige Desensibilisierungslösung eins zu eins (Desensibilisierungslösung: 20,000 PNU Allergene/ml, HESKA Corporation, Fribourg, Schweiz) mit einem Aluminium-Präzipitat (Alhydrogel 2%; In Vivo gen, San Diego, Kalifornien) gemischt. Die Mischung sollte etwa 60 Minuten vor Injektion vorbereitet werden. Der Lymphknoten wird mittels Ultraschall dargestellt und die Lösung wird direkt in den Lymphknoten injiziert (Abb. 1). Aufgrund der relativ einfachen Zugänglichkeit wurde in unserer Studie der Popliteallymphknoten gewählt. Die ILIT wurde im Abstand von 4 Wochen verabreicht wobei die Tiere je nach klinischem Ansprechen zwischen minimal 3 und maximal 7 Injektionen erhiel-

Medication Score:	
No concurrent medication	0
Topical Therapy	5
Antihistamines	10
Frequent antibiotics (>21 days)	20
Less frequent (<21 days)	10
Prednisolon:	
≥1 mg/kg/d	40
0,5 mg/kg/d – 1 mg/kg/d	30
0,2 mg/kg/d – 0,5 mg/kg/d	20
≤ 0,2 mg/kg/d	10
Cyclosporin: (5 mg/kg)	
SID	30
EOD	20
E3D	10
E4D	5
Oclacitinib:	
BID	40
SID	30
EOD	20
E3D	10

Abbildung 2: Medikationsscore: Angaben der Benotung verschiedener Medikamente nach Dosis, Applikationsart und Häufigkeit der Gabe. SID – 1 × tgl, BID – 2 × tgl, EOD – jeden 2. Tag, E3D – jeden 3. Tag, E4D – jeden 4. Tag.

ten. Je nach Therapieerfolg wurde entschieden, die Immuntherapie monatlich subkutan weiterzuführen.

Auswertung und Effizienz

Jedes Tier wurde jeweils zu Beginn, am Tag der ILIT-Gabe und nach 24 Wochen klinisch und dermatologisch untersucht. Bei jedem Besuch wurden ein CADESI-04 (canine atopic dermatitis severity index) und ein Medikationsscore (Abb.2) erstellt. Die Besitzer haben den Juckreiz mittels einer visuellen Juckreizscala (Hills Pruritus score) von 0 bis 10 eingestuft (Hill et al., 2007; Olivry et al., 2014). Zudem wurde eine ausführliche Anamnese bezüglich potentieller Nebenwirkungen der ILIT erfasst. Medikamente, die zu Beginn und während 6 Monaten verabreicht wurden, wurden dokumentiert und nach einem in der Literatur beschriebenen und leichtgradig modifizierten Medikationsscore (Mueller et al., 2004) benotet. Dabei erhielten die einzelnen Medikamente je nach Anwendung (topisch vs. systemisch), Verabreichungsfrequenz und Dosis unterschiedliche Punkte. Die genaue Aufschlüsselung ist in Abbildung 2 beschrieben.

Die Effizienz der ILIT wurde aufgrund des Vergleichs von Anfangswert des CADESI, Pruritus und Medikationsscore und des Endwertes (6-Monate) gestellt. Eine Reduktion des CADESI und des Pruritus Score >50% zusammen mit einem stabilen oder sinkenden Medika-

tionsscore wurde als gutes Ansprechen gewertet. Mehrere Parameter wie die allergische Vorgeschichte, das Signalement, der Verlauf der Erkrankung, das Alter zu Beginn der Erkrankung und zu ASIT-Start, der Schweregrad und die Klinik der einzelnen Patienten wurden analysiert und miteinander verglichen, um mögliche Hinweise auf gutes bzw. schlechtes Ansprechen auf die ILIT zu erhalten.

Ergebnisse

Effizienz der ILIT

Keiner der behandelten Hunde zeigte während oder nach der ILIT Nebenwirkungen. Die Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von 12 bis 18 Monaten nachverfolgt, ein Hund wurde aufgrund eines Mammakarzinom-Rezidivs in dieser Zeit euthanasiert. Tabelle 2 zeigt die Entwicklung des CADESI, Pruritus und Medikationsscore während der Behandlung. 12/20 (60%) der Hunde zeigten eine mindestens 50%ige Reduktion von CADESI und Pruritus Score und einen sinkenden oder stabilen Medikationsscore und somit ein gutes Ansprechen auf die ILIT. In dieser Gruppe konnte bei 4/12 (33%) der Patienten bereits nach 4 Wochen, bei 5/12 (42%) nach 8 Wochen und bei 3/12 (25%) nach 12 Wochen diese Besserung festgestellt werden. Schaut man sich den durchschnittlichen CADESI Score bei diesen 12 gutansprechenden Hunden an, so lag der initiale Wert bei 18,6 und sank in den 6 Studien-Monaten auf 3,1, das bedeutet, dass alle 12 Hunde am Ende der Studie einen CADESI <10 hatten. Der mediane Pruritus-Score betrug anfangs 5,8 und am Ende 1,6 und der durchschnittliche Medikationsscore lag initial bei 18,6 und konnte durch die ILIT auf 3,1 gesenkt werden. 9/12 Hunde benötigten somit nach dieser Therapie keine systemischen Medikamente mehr.

Auswertung verschiedener Parameter

Die Auswertung bezüglich allergischer Vorgeschichte, Signalement, Verlauf der Erkrankung, Alter, Schweregrad und Klinik der einzelnen Patienten ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der gut bzw. schlecht ansprechenden Hunde. Somit konnten auch keine Parameter definiert werden, anhand derer ein gutes oder schlechtes Ansprechen prognostiziert werden könnte.

Diskussion

Diese Studie hat das Ansprechen und die Nebenwirkungen der ILIT mit Aluminium präzipitierten Allergenen bei 20 Hunden mit atopischer Dermatitis analysiert. Bei keinem der Tiere konnten Nebenwirkungen beobachtet werden und die Ansprechrate entspricht derjenigen bei

Intralymphatische Immuntherapie: Eine sichere und effektive Methode zur Desensibilisierung der caninen atopischen Dermatitis

N. Fischer, A. Rostaher, C. Favrot

Intralymphatische Immuntherapie: Eine sichere und effektive Methode zur Desensibilisierung der caninen atopischen Dermatitis

N. Fischer, A. Rostaher, C. Favrot

Tabelle 2: CADESI, Pruritus- und Medikationsscore vor und nach ILIT.

Grün markiert: Tiere die gut auf ILIT angesprochen haben, rot markiert: Mangelndes Ansprechen.

Hund	CADESI initial	CADESI 24 Wochen	Pruritus initial	Pruritus 24 Wochen	Medication score initial	Medication Score 24 Wochen	Besserung nach (Wochen)
1	56	46	5	2	5	45	4
2	10	0	5	0	5	5	12
3	16	5	6	2	5	5	8
4	10	2	6.5	1	30	0	4
5	10	8	10	5	35	0	keine signifik. Besserung
6	23	5	4.5	2.5	35	15	4
7	27	6	6	2	35	5	8
8	60	127	5.5	9	35	35	keine signifik. Besserung
9	6	0	6.5	0	45	5	12
10	20	0	8	0	10	0	12
11	10	4	5	3	5	5	8
12	14	20	0	2	10	15	keine signifik. Besserung
13	24	4	6.5	2	30	40	8
14	20	4	9	1	25	20	8
15	30	33	5	2	40	25	keine signifik. Besserung
16	62	4	3.5	0	5	0	4
17	10	14	0	5	20	20	4
18	6	2	5	6	35	25	4
19	14	2	10	0	25	45	4
20	14	6	5	2	5	5	8

subkutaner Desensibilisierung (Willemse et al., 1984a; Schnabl et al., 2006; Loewenstein und Mueller, 2009). Die allergenspezifische Immuntherapie wird schon sehr lange praktiziert und gilt als einzige ätiologische Therapieform der atopischen Dermatitis. Die beschriebenen Ansprechraten liegen je nach Studie zwischen 45–70% (Willemse et al., 1984a; Schnabl et al., 2006; Loewenstein und Mueller, 2009). In unserer Untersuchung zeigten 12/20 Hunde (60%) eine gute Ansprechrate und somit eine mehr als 50%ige Verbesserung des Pruritus und CADESI Scores.

Bezüglich des Wirkmechanismus der Desensibilisierung stehen mehrere Theorien zur Diskussion. Beim Menschen konnte eine geringere Mastzell- und Basophilenaktivität nach Desensibilisierung nachgewiesen werden (Akdis, 2011; Akdis, 2012) und zusätzlich zeigten verschiedene Arbeiten einen Anstieg an regulatorischen T-Zellen und als Folge davon eine vermehrte Bildung von Interleukin 10. Dies wiederum hat zur Folge, dass die Produktion von allergenspezifischem IgE sinkt und vermehrt blockierende IgG Antikörper gebildet werden. Studien bezüglich der genauen immunologischen Wirkweise der Desensibilisierung und insbesondere der ILIT fehlen jedoch beim Hund.

Bezüglich des klinischen Ansprechens auf ASIT gibt es unterschiedliche Resultate. Griffin und Hillier, berich-

teten 2001, dass 50–100% der desensibilisierten Hunde nach mehr als 4 Monaten eine mindestens 50%ige Verbesserung ihrer klinischen Symptome zeigten. Eine andere Studie (Schnabl et al., 2006) spricht hierbei von 2–5 Monaten. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind jedoch häufig aufgrund vieler Variablen (nicht standardisierte Allergentests, nicht standardisierte Protokolle, nicht standardisierte Allergene, etc.) kaum vergleichbar. Die einzig kontrollierte Studie von Willemse et al. (1984b) zeigte, dass 16 von 24 Hunden (59%) nach ASIT eine um mehr als 51%ige Besserung der klinischen Symptome zeigten, verglichen mit nur 5 von 24 Hunden (21%) in der Placebo Gruppe. Ein Ansprechen auf die ASIT Therapie konnte zwischen 3–9 Monaten beobachtet werden, obwohl eine genaue Aufschlüsselung wie viele Hunde zu welchem Zeitpunkt diese Verbesserung zeigten, fehlt.

In unserer Untersuchung zeigten 33% der gut ansprechenden Hunde bereits nach 4 Wochen eine mehr als 50%ige Besserung, 42% nach 8 Wochen und 25% nach 12 Wochen. Somit scheint die ILIT im Vergleich zur herkömmlich subkutanen Desensibilisierung zwar die gleiche Ansprechrate, aber eine deutlich verkürzte Ansprechzeit zu erreichen. Keines der Tiere zeigte Nebenwirkungen auf die Therapie und bei allen Tieren konnte diese in Seitenlage und ohne Sedation durchgeführt werden.

Wie oben erwähnt, haben wir sämtliche Parameter untersucht und ausgewertet, welche ein gutes bzw. schlechtes Ansprechen prognostizieren könnten, doch waren zwischen den beiden Gruppen (gute bzw. schlechte Ansprecher) keine signifikanten Unterschiede vorhanden. In der Literatur wird immer wieder diskutiert, ob das Alter des Tieres zu Beginn der ASIT eine Rolle spielt. Dabei wurde vermutet, dass ältere Tiere weniger gut auf die ASIT ansprechen als jüngere (Griffin und Hillier, 2001). Andere Studien (Schnabl et al., 2006) zeigten aber diesbezüglich keinen Unterschied, was auch unsere Ergebnisse bestätigen, da 5/12 der gutansprechenden Tiere älter als 8 Jahre waren. Da die atopische Dermatitis eine multifaktorielle und individuell unterschiedliche Erkrankung ist, bleibt es sehr schwierig eine einheitliche Therapieform für alle betroffenen Patienten zu finden. Dies macht den Vergleich und die Analyse in-

nerhalb einer Patientengruppe in Studien sehr schwierig. Scores wie der CADESI, Pruritus Score und ein Medikationsscore versuchen dieses Problem zu objektivieren und die Ergebnisse vergleichbarer zu machen. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere Einflüsse wie die Saisonalität, sekundäre Infektionen und das individuelle Ansprechen auf verschiedene symptomatische Therapien die Ergebnisse beeinflussen können.

Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt, dass die ILIT eine sichere und effektive Methode zur Therapie der CAD darstellt. Mit einer gleichen Ansprechrate von 60% scheint die ILIT im Vergleich zur subkutanen ASIT schneller zu einer klinischen Besserung zu führen.

Intralymphatische Immuntherapie: Eine sichere und effektive Methode zur Desensibilisierung der caninen atopischen Dermatitis

N. Fischer, A. Rostaher, C. Favrot

Immunothérapie intralymphatique: une méthode sûre et efficace pour la désensibilisation lors de dermite atopique canine

L'immunothérapie spécifique de l'allergène est le seul traitement étiologique de la dermite atopique du chien. On a pu montrer que, chez l'homme, l'immunothérapie intralymphatique (ITIL) augmente la fiabilité du traitement et permet de réduire sa durée de 3 ans à 8 semaines. Comme jusqu'à ce jour seules des données relatives à la tolérance avaient été publiées, la présente étude a pour but d'examiner l'efficacité clinique de l'ITIL chez les chiens. Vingt chiens atopiques ont été désensibilisés au moyen d'allergènes précipités à l'aluminium par ITIL dans les ganglions poplités toutes les 4 semaines. Le prurit (Hill score), le CADESI (canine atopic dermatitis severity index), les médicaments appliqués et les effets secondaires observés ont été enregistrés au début du traitement puis toutes les 4 semaines durant au total 24 semaines. 12/20 (60%) des patients ont bien répondu au traitement. L'amélioration clinique a pu être partiellement constatée après 4 semaines déjà. En moyenne, 5,6 injections ont été nécessaires. Tous les chiens ont bien toléré l'ITIL et il n'a pas été observé d'effet secondaire pendant ou après le traitement. L'immunothérapie intralymphatique semble donc une alternative sûre à l'immunothérapie spécifique de l'antigène sous-cutanée et permet d'obtenir un effet plus rapide avec le même taux de réponse.

Immunoterapia intralinfatica: un metodo sicuro ed efficace per la desensibilizzazione della dermatite atopica canina

L'immunoterapia allergene-specifica (ITS) è l'unico trattamento eziologico della dermatite atopica nei cani. Negli esseri umani, si è potuto dimostrare che l'immunoterapia intralinfatica (ILIT) aumenta l'aderenza alla terapia ed è in grado di ridurre il tempo di trattamento da 3 anni a 8 settimane. Dal momento che sono stati pubblicati per i cani solo dati sulla tollerabilità all'ILIT, lo scopo di questo studio era di valutarne l'efficacia clinica. Venti cani atopici sono stati desensibilizzati con degli allergeni di alluminio precipitato tramite ILIT nei linfonodi poplitei ogni 4 settimane. All'inizio, ogni 4 settimane e durante un periodo complessivo di 24 settimane sono stati osservati il prurito (punteggio Hill), l'indice CADESI (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index), i farmaci somministrati e gli effetti collaterali. Il 12/20 (60%) dei pazienti hanno risposto bene alla terapia. Si è osservato, in parte già dopo 4 settimane un miglioramento clinico. Una media totale di 5,6 iniezioni sono state necessarie. Tutti i cani hanno ben tollerato la ILIT e non sono stati osservati effetti collaterali durante o dopo la ILIT. ILIT appare quindi come un'alternativa sicura alla ITS per via sottocutanea, permettendo così di ottenere una rapida azione con la medesima risposta.

Intralymphatische Immuntherapie: Eine sichere und effektive Methode zur Desensibilisierung der caninen atopischen Dermatitis

N. Fischer, A. Rostaher, C. Favrot

Literatur

- Akdis C. A.: Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat. Med.* 2012, 18: 736–749.
- Akdis C. A.: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011, 127: 18–27; quiz 28–19.
- DeBoer D.J., Verbrugge M., Morris M.: Clinical and immunological responses of dust mite sensitive, atopic dogs to treatment with sublingual immunotherapy (SLIT). *Vet. Dermatol.* 2016, 27: 82–88.
- Favrot C., Steffan J., Picco F.: A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet. Dermatol.* 2010, 21: 23–31.
- Griffin C. E., Deboer D.J.: The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2001, 81: 255–269.
- Griffin C. E., Hillier A.: The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Vet. Immunol and Immunopathol.* 2001, 81: 363–383.
- Halliwell R.: Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol and Immunopathol.* 2006, 114: 207–208.
- Hatzmann K., Mueller R. S.: Practicability and safety of intralymphatic allergen-specific immunotherapy in dogs with atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 2011, 22: 463.
- Hensel P., Santoro D., Favrot C., Hill P., Griffin C.: Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet. Res.* 2015, 11: 196.
- Hill P. B., Lau P., Rybníček J.: Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Vet. Dermatol.* 2007, 18: 301–308.
- Johansen P., von Moos S., Mohanan D., Kundig T. M., Senti G.: New routes for allergen immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2012, 8: 1525–1533.
- Juillard G. J. F.: Experimental intralymphatic immunotherapy (ILI) of canine allergic disease. *Fed. Proc.* 1983, 42 (3).
- Loewenstein C., Mueller R. S.: A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet. Dermatol.* 2009, 20: 84–98.
- Marsella R., Sousa C. A., Fadok V. A.: Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2012, 241: 194–207.
- Nuttall T., Uri M., Halliwell R.: Canine atopic dermatitis- what have we learned? *Vet. Rec.* 2013, 172: 201–207.
- Olivry T., Saridomichelakis M., Nuttall T., Bensignor E., Griffin C. E., Hill P. B.: Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extension and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Vet. Dermatol.* 2014, 25: 77–85.
- Schnabl B., Bettenay S. V., Dow K., Mueller R. S.: Results of allergen-specific immunotherapy in 117 dogs with atopic dermatitis. *Vet. Rec.* 2006, 158: 81–85.
- Senti G., Crameri R., Kuster D., Johansen P., Martinez-Gomez J. M., graf N., Steiner M., Horthorn L. A., Grönlund H., Tivig C., Zaleska A., Soyer O., van Hage M., Akdis C. A., Akedis M., Rosa H., Kundig T. M.: Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol.* 2012, 129: 1290–1296.
- Senti G., Johansen P., Kundig T. M.: Intralymphatic immunotherapy. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2009, 9: 537–543.

Senti G., Johansen P., Kundig T. M.: Intralymphatic immunotherapy: from the rationale to human applications. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2011, 352: 71–84.

Willemse A., van den Brom W. E., Rijnberg A.: Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 1984, 184: 1277–1280.

Zinkernagel R. M.: Localization dose and time of antigens determine immune reactivity. *Seminars in Immunology.* 2000, 12: 163–171; discussion 257–344.

Zinkernagel R. M., Ehl S., Aichele P., Oehen S., Kundig T. M., Hengartner H.: Antigen localisation regulates immune responses in a dose- and time-dependent fashion: a geographical view of immune reactivity. *Immunological reviews* 1997, 156: 199–209.

Korrespondenz

Dr. med vet Nina Fischer, Dipl. ECVD
Tierspital Zürich, Abteilung Dermatologie
Winterthurerstrasse 260
8057 Zürich
Tel: 044-6358112
Fax: 044- 6358920
E-Mail: nfischer@vetclinics.uzh.ch